

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1896

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 19 mars 1896, à 1 heure

Par E. DELAGE

Né à Vendôme (Loir-et-Cher) le 17 mai 1862.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PHOSPHOGLYCÉRATES

Président : M. POUCHET, professeur.

*Juges : MM. } BERGER, professeur.
BAR, GILBERT, agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, RUE RACINE, 15

1896

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

LE COMMANDANT FLEURENT

Chevalier de la Légion d'honneur

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

LE DOCTEUR HENRI DELAGE

Pharmacien de 1^{re} classe

Ex-interne des Hôpitaux de Paris

A MON ONCLE FLEURENT

Pharmacien

A MON FRÈRE J. DELAGE

Pharmacien

A MES SŒURS ET BELLES-SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR LUYS

Médecin honoraire des hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPLAY

Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

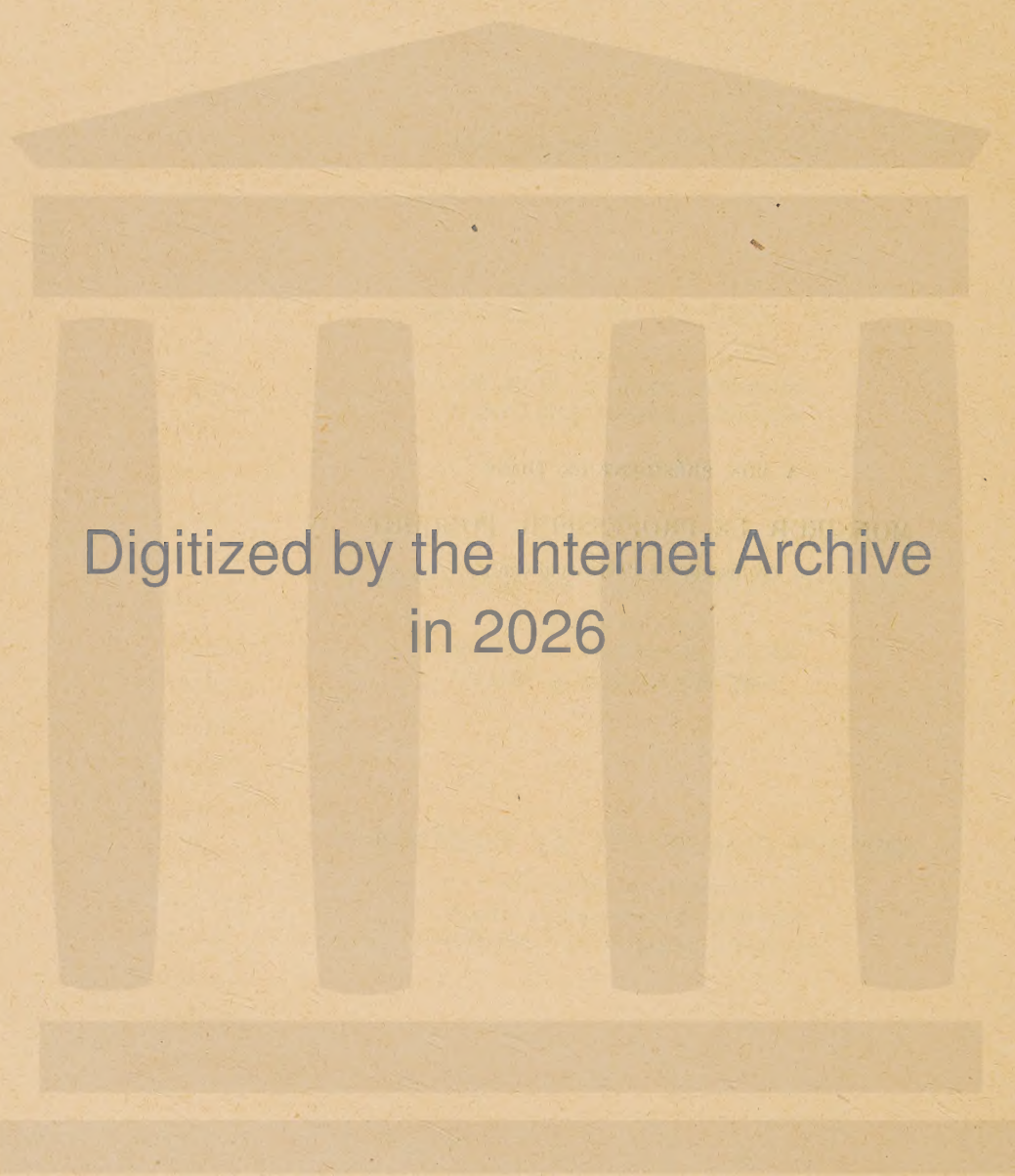
A MONSIEUR LE PROFESSEUR TARNIER

Accoucheur des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de Pharmacologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554032_0023



INTRODUCTION

Ce fut pendant la première année de mon stage médical dans le service de mon excellent maître, le Dr Luys, médecin de l'hôpital de la Charité, que j'appris à connaître les différentes formes des maladies du système nerveux.

Je fus frappé de la faiblesse de nos moyens thérapeutiques contre ces états pathologiques, et je dus constater maintes fois l'impuissance du médecin non seulement pour guérir mais encore pour améliorer ou soulager.

Depuis lors, pendant tout le cours de mes études, je n'ai cessé de suivre avec beaucoup d'intérêt la marche évolutive et progressive de la thérapeutique des maladies nerveuses.

Je me suis intéressé tout particulièrement à l'étude des injections d'extraits animaux, méthode due au savant et regretté Brown-Séquard. Faisant appel à mes modestes connaissances en chimie et en biologie, j'ai recherché quels pouvaient être le ou les principes actifs de ces injections.

J'eus alors la bonne fortune de connaître les importants

travaux du D^r Albert Robin, et de lui voir prescrire les phosphoglycérates dans son service de l'hôpital de la Pitié.

Bien que la tâche fut lourde, j'ai tenté pour ma thèse de Doctorat de faire l'historique et l'étude de ce que l'on pourrait appeler la médication glycérphosphorique.

J'ai dirigé mes efforts sur l'étude de l'acide phosphoglycérique et de ses composés. Ils ont été couronnés d'un succès inespéré, car je crois avoir trouvé un moyen pratique de préparer ces corps entrés depuis peu dans le domaine de la thérapeutique.

Mais avant d'aller plus loin, il est un devoir qu'il m'est bien doux de remplir.

Qu'il me soit permis de m'arrêter ici pour remercier ceux à qui je dois le peu de connaissances que j'ai pu acquérir.

Que mes maîtres de l'Ecole de pharmacie : MM. Planchon, Milne-Edwards, Riche, Yungfleisch, Le Roux, Bouchardat, Bourgouin, Marchand, Prunier, Moissan, Guignard, Villiers et Bourquelot.

Que mes maîtres de la Faculté de médecine, MM. Brouardel, Ch. Richet, Gariel, Gautier, Bouchard, Dieulafoy, Debove, Lannelongue, Cornil, Mathias Duval, Terrier, Pouchet, Landouzy, Proust, Laboulbène, Straus, G. Sée, Potain, Jaccoud, Hayem, Grancher, Fournier, Joffroy, Raymond, Berger, Duplay, Le Dentu, Tillaux, Panas, Guyon, Tarnier, Pinard.

Que mes maîtres dans les Hôpitaux, MM. Luys, Duplay et Tarnier, dans les services desquels j'ai fait mon stage, que les chefs des divers services dont j'ai suivi les

cliniques : MM. Lancereaux, Potain, Germain Sée, Panas, Dieulafoy, Constantin Paul, Albert Robin, pour la médecine, Duplay, Tillaux, Guyon, Lannelongue, Lejars, Demoulin, Beurnier et Cazin, pour la chirurgie ; Tarnier, Bar, Ribemont-Dessaignes, Maygrier, Demelin et Dubri-say, pour les accouchements, veuillent bien agréer l'expression de ma vive reconnaissance.

Attentif auditeur de leurs magistrales leçons, je leur dois les heures les plus agréables de ma vie, celles que j'ai consacrées à l'étude.

Je remercie vivement M. le professeur Pouchet pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.





HISTORIQUE MÉDICO-CHIMIQUE DU PHOS- PHORE ET DES PRÉPARATIONS PHOSPHO- RÉES.

En 1669, le droguiste Brandt, de Hambourg, alchimiste à la recherche de la *Pierre Philosophale*, isole le phosphore. Il tient son procédé secret. Kunckel, auteur du *Laboratorium Chymicum* paru en 1716 et Boyle à la même époque, partant de cette donnée que Brandt opérait sur l'urine, ont le mérite de refaire la découverte. En 1692, Homberg, à qui l'on doit la découverte de l'acide borique, publie le procédé de Kunckel dans les *Mémoires de l'Académie des Sciences*. Il consiste à évaporer à siccité de l'urine et à calciner le résidu avec du sable fin et du charbon pulvérisé.

En 1769, Gahn signale la présence de l'acide phosphorique dans les os, et le Suédois Scheele, simple élève en pharmacie, indique le procédé de nos jours encore usité pour en retirer le phosphore.

Pendant tout le ^{xvii}e et le ^{xviii}e siècle, le phosphore fut avec raison regardé comme un corps éminemment dangereux. Toutefois ses composés eurent une certaine

vogue. On employait alors les os calcinés : *ossa usta alba*, la corne de cerf calcinée ou préparée par le feu : *Cornu cervi ustum*, « la corne de cerf préparée philosophiquement » ainsi nommée parce qu'on enlevait la matière organique par ébullition prolongée dans l'eau.

Lorsqu'on calcinait l'ivoire, on obtenait le Spode ou ivoire brûlé à blanc.

Le crâne humain, les os, les cornes, les dents, les mâchoires, les rachis de divers animaux, ainsi que l'*Album Græcum* (excréments de chiens nourris d'os) ne devaient leur vertu qu'au phosphate de chaux.

Au xix^e siècle, grâce aux progrès de la chimie et de la physiologie, le médecin prescrivit des produits plus scientifiques : Phosphate tricalcique précipité, phosphate bicalcique, monocalcique, phosphates de fer, de magnésie, de manganèse, de mercure, de potasse, de soude, hypophosphites de chaux, de soude, de potasse, phosphure de zinc, phosphore en granules, huiles phosphorées.

La diversité des remèdes prouve l'importance du médicament. Mais les résultats de la pratique n'avaient guère répondu aux espérances de la théorie. Les préparations d'origine phosphorée étaient quelque peu délaissées, quand les expériences et les communications de MM. Brown-Séquard et d'Arsonval vinrent indirectement remettre à l'ordre du jour la question du phosphore. Les liquides de ces expérimentateurs contenaient, en effet, de notables quantités de composés organiques phosphorés et il était naturel de rechercher si leur activité ne leur était pas due en grande partie.

DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

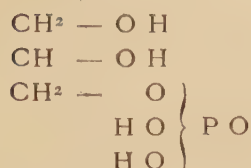
Je ne crois pas pouvoir mieux faire pour insister sur le rôle et l'importance du phosphore dans nos organes, que de traduire le passage suivant extrait du *Cours de Chimie* du professeur Bunge de Bâle.

« Parmi les substances nutritives nécessaires au développement de l'homme, il y a, dit-il, les combinaisons du phosphore. Elles sont encore bien peu connues. Dans tous les tissus animaux ou végétaux, dans chaque cellule, on trouve deux composés organiques qui sont fort riches en phosphore : ce sont les Lécithines et les Nucléines. »

Les Lécithines sont des corps que nous pouvons considérer comme formés d'une molécule de glycérine unie à deux molécules d'acides gras (acides stéarique, oléique ou palmitique) et d'une molécule d'acide phosphorique avec une molécule de choline par suite d'une élimination de quatre molécules d'eau.

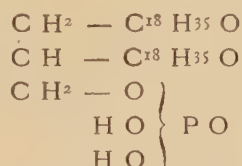
En effet, l'acide phosphorique triatomique peut donner avec la glycérine 3 phosphines suivant que 1, 2 ou 3 oxhydriles de la glycérine sont remplacés par le radical d'acide phosphorique. Considérons la monophosphine. Comme la glycérine et l'acide phosphorique sont triatomiques, la monophosphine est une fois éther, deux fois alcool par les deux oxhydriles glycériques non substitués et deux fois acide par les deux hydrogènes phosphoriques non substitués.

— 11 —

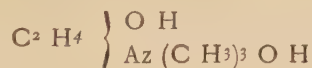


Ce composé est encore appelé acide phosphoglycérique.

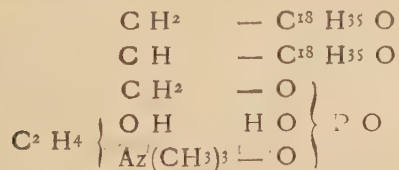
Imaginons que les deux oxhydriles alcooliques soient remplacés par deux radicaux d'acides gras, par exemple par deux radicaux d'acide stéarique ou, comme on dit, par deux stéaryles, on obtiendra un composé qui sera trois fois éther et deux fois acide, acide distéaryle phosphoglycérique.



Considérons d'autre part un alcaloïde, la choline dont la formule est :



et imaginons que l'oxhydrile de cette base soit remplacé par le radical de l'acide distéaryle phosphoglycérique, nous obtenons le composé :



la lécithine ou plus exactement une lécithine, la lécithine distéarique.

On peut remplacer, en effet, un ou deux radicaux stéaryles par un ou deux radicaux palmityles ou oléyles et obtenir une lécithine dipalmitique, une lécithine dioléique, une lécithine oléylepalmitique, une lécithine oléylestéarique et une lécithine palmitylestéarique.

Les lécithines sont, on le voit d'après leur constitution, quatre fois éther et une fois acide.

En un mot, les lécithines sont des graisses phosphorées. Maurice Arthus dans ses *Éléments de chimie physiologique* leur donne les caractères suivants : Elles sont insolubles dans l'eau, elles sont solubles dans l'alcool et dans l'éther, et surtout dans un mélange d'alcool et d'éther. Elles se dissolvent également dans les huiles neutres.

Lorsqu'on évapore lentement leurs solutions alcool-éthérées, elles se déposent sous forme de masse résineuse gluante. Si on évapore seulement en partie le dissolvant, de manière à déterminer la précipitation d'une partie de la lécithine dissoute, celle-ci se dépose sous forme de petits globules sphériques, qui examinés au microscope polarisant, présentent le phénomène de la croix de polarisation, c'est-à-dire, suivant la position des nicols polariseur et analyseur, une croix noire sur fond blanc ou une croix blanche sur fond noir.

Par la carbonisation des lécithines, le phosphore de leur molécule passe à l'état d'acide phosphorique ; les lécithines donnent un résidu charbonneux acide, et, si l'on opère la calcination en présence du nitre et de la

potasse, on a un résidu de phosphate tripotassique.

En les traitant par les alcalis caustiques, on régénère les alcools, et les acides donnent des sels de l'alcali, c'est-à-dire qu'on saponifie les lécithines.

Les nucléines sont des substances douées de la fonction acide, riches en azote et en phosphore, insolubles dans les acides dilués et indigestibles par le suc gastrique ou pancréatique. On les rencontre surtout dans le noyau des cellules végétales ou animales, dans les bactéries et levûres dénuées de noyaux. On les retire principalement du pus, du jaune d'œuf, de la laitance de poisson, du sperme des animaux, du lait, du cerveau, de la levûre, etc.

Pour isoler les lécithines et les nucléïnes, on a recours aux procédés de Gobley qui, en 1852, a publié un important mémoire sur la composition chimique du cerveau, des œufs et du sang. Il retrouve dans ces corps l'acide phosphoglycérique, déjà préparé par Pelouze en 1844.

De nombreuses analyses, de nombreux dosages, confirment l'opinion de Bunge citée plus haut :

Toutes les cellules animales ou végétales contiennent du phosphore.

On peut évaluer à 12 grammes environ la quantité totale d'acide phosphorique contenue dans le système nerveux, à 130 grammes celle des muscles, à 1400 grammes celle du squelette. Les os renferment en moyenne 57 pour 100 de phosphate de chaux et les dents jusqu'à 60 à 80 pour 100.

Qu'il me soit permis de rappeler ici les principaux travaux publiés sur le phosphore contenu dans nos organes.

D'après Jolly, le phosphate de potasse prédominerait dans le système nerveux, celui de soude dans le sérum sanguin, celui de fer dans les globules rouges, celui de magnésie dans les muscles et celui de chaux dans les os.

Schreiner a étudié la spermine qui existe à l'état de phosphate dans les cristaux de Charcot.

D'après von Bibra et His, 100 parties de substances minérales de cartilage contiennent :

8,42 de phosphate de sodium.

7,88 de phosphate de calcium.

4,55 de phosphate de magnésium.

Le foie contient des substances minérales riches en phosphates de potasse, de soude, de chaux et de fer : Von Bibra et Oidtmann ont trouvé que 1000 parties de matières minérales extraites de cet organe contiennent 59,18 d'acide phosphorique chez l'homme et 42,75 chez l'enfant.

La rate est riche en soude et en potasse à l'état de phosphates et contient une quantité très élevée de fer.

Le thymus contient du phosphate de potasse et de magnésie.

D'après Baudrimont 100 parties de cendres de cheveux contiennent :

Cheveux noirs. Rouges, Blonds. Blancs.

15.64 10.30 9.62 20.53

de phosphate de chaux.

Les ongles contiennent également du phosphate de chaux.

Le cristallin de l'œil, d'après Lapschinsky, contient

des lécithines. La rétine en contient également et de plus, du phosphate tricalcique et trimagnésique.

Le corps vitré d'après Lohmeyer contient 0,13 pour 1.000 de phosphate de magnésium et de calcium. L'humour aqueuse en contient 0,47.

Le plasma sanguin contient des phosphates de sodium et de calcium.

1.000 parties de sang contiennent en acide phosphorique chez l'homme : 0,695 dans les globules rouges, 0,071 dans le sérum.

Chez la femme 0,643 dans les globules rouges et 0,065 dans le sérum.

D'après Becquerel et Rodier, il y aurait 0,35 de phosphates terreux dans 1.000 parties de sang.

Les globules rouges du sang à l'état sec contiennent de 3,5 à 7,2 de lécithine. On a trouvé de 1,2 à 2,8 pour 1.000 de lécithine dans les globules humides.

Les globules du sang veineux semblent en être plus riches que ceux du sang artériel (G. Schmidt et Strecker).

La lymphe humaine d'après Gubler et Quéveune contient 1,8 de phosphates alcalins pour 1.000.

Le liquide céphalo-rachidien d'après Ch. Robin, Marchand, Méhu, et C. Schmidt contient 0,10 de phosphates terreux pour 1.000.

Le liquide amniotique contient 1,4-1,5, 1,6-1,7 pour 1.000 de phosphate de soude d'après Labruhe (Thèse de Paris, 1888).

Le liquide allantoïdien d'après Majewski contient 0,005-0,356-0,022 d'acide phosphorique à l'état de phosphates alcalins.

Les globules du pus contiennent de la lécithine.

Les globules secs contiennent 0,205 de phosphate tricalcique, 0,113 de phosphate trimagnésique, 0,106 de phosphate de fer.

D'après Ch. Robin (*Traité des humeurs*) le sérum du pus contient par 1.000 parties :

Lécithine 6 à 10. Phosphate de soude des traces à 2,2. Phosphate ammoniaco-magnésien 0,50 à 2,2.

La matière sébacée contient surtout des phosphates terreux.

Le cérumen contient du phosphate de chaux d'après Pétrequin et Chevalier.

D'après Hoppe-Seyler, la sueur devrait son acidité au phosphate acide de soude.

La sueur qui succède à l'accès de goutte contient beaucoup de phosphates ainsi que l'a constaté Garrod.

Les cendres des poumons contiennent des phosphates alcalins. Les tubercules crétacés, les parois des cavernes cicatrisées des phthisiques sont riches en phosphates de calcium.

D'après Fernet les phosphates joueraient un rôle assez important dans la respiration, il y aurait formation de phospho-carbonates et la dissolution de l'oxygène dans le sang varierait avec la richesse en phosphates.

La salive parotidienne contient des traces de phosphates.

La salive de la glande sous-maxillaire, le mucus buccal sont riches en phosphates de soude, de chaux et de magnésie.

Le suc gastrique d'après Blondlot contient du phosphate acide de soude.

D'après C. Schmidt, le suc gastrique contient 0,13 pour 1000 de phosphates de calcium, de magnésium et de fer dissous à la faveur de l'acide chlorhydrique libre.

D'après le même auteur, le suc pancréatique contient 0,41 de phosphate de chaux et 0,12 de phosphate de magnésie pour 1.000.

La bile contient des phosphates, qui se déposent en fines granulations de phosphate calcique après la mort, et, ensuite par putréfaction sous forme de phosphate ammoniac-magnésien.

Les calculs biliaires, urinaires, des glandes salivaires, des amygdales contiennent des phosphates.

D'après Liebig, les acides hippurique et urique s'unissent aux phosphates alcalins pour donner des hippurophosphates et des urophosphates, sels acides auxquels il attribue l'acidité des urines.

Cette observation a été confirmée par Gaube qui a rapproché les uro-phosphates des carbo-phosphates du sang de Fernet. Mais après la miction, ces sels, très faciles à dissocier, subissent l'influence de l'air et de l'acide carbonique et tendent à se dédoubler en leurs composants.

L'acide urique libéré par l'acide carbonique de l'air rend plus acides les urines, après leur émission.

Dans son *Manuel clinique de l'analyse des urines*, M. P. Yvon dit que « La quantité d'acide phosphorique totale éliminée dans les vingt-quatre heures par un adulte dans les conditions de vie et de régime normal est pour l'homme de 2 gr. 50 par litre soit 3 gr. 20 pour 24 heures; pour la femme de 2 gr. 30 par litre soit de 2 gr. 60 pour 24 heures. Cet acide phosphorique est éliminé à l'état de

phosphates alcalins (potasse et soude) et terreux (chaux et magnésie). La proportion des premiers est d'environ 78 pour 100 du poids total (un peu plus des deux tiers). Il fait remarquer que le rapport de l'acide phosphorique et de l'urée est constant à l'état normal et égal à un huitième, et il n'hésite pas à conclure à la phosphaturie toutes les fois qu'il devient plus élevé, quelle que soit d'ailleurs la quantité d'acide phosphorique éliminée.

D'après le même auteur si compétent sur cette question, la proportion d'acide phosphorique augmente dans l'urine après l'ingestion des phosphates et des substances qui en renferment.

Elle devient moins abondante pendant l'abstinence, mais ne disparaît jamais complètement.

M. Albert Robin et M. Tessier ont étudié le diabète phosphorique ou phosphaturie.

Cet état morbide est accompagné de troubles fonctionnels du système nerveux, d'accidents pulmonaires.

Le D^r Tessier regarde la phosphaturie comme symptomatique de la tuberculose ou l'indice d'un diabète sucré latent; dans tous les cas, elle indique toujours un trouble profond de la nutrition générale.

M. le professeur Bouchard a signalé les rapports qui existent entre l'ostéomalacie, la phosphaturie et le diabète sucré.

La phosphaturie a des rapports très importants avec les affections chirurgicales. Verneuil a publié des observations fort intéressantes sur ce sujet; elle retarderait la consolidation du cal dans les fractures et jouerait un rôle dans la production de la cataracte. Il prescrivait

les phosphates pour activer la consolidation des fractures.

Dans la phthisie pulmonaire, la pseudochlorose, les affections du système nerveux et le rhumatisme chronique, il y a élimination plus active du phosphore; elle diminue dans la chlorose vraie et habituellement dans le cours des maladies aiguës. Il y a diminution dans la période active de l'intoxication saturnine et chez les individus atteints d'obésité.

MM. Gilles de la Tourette et Cathelineau ont annoncé que dans le paroxysme hystérique, la proportion des phosphates terreux, qui d'habitude est égale au tiers de celle des phosphates alcalins, pouvait être détruite et même inversée, c'est-à-dire que la proportion des phosphates terreux pouvait devenir égale et même supérieure à celle des phosphates alcalins.

Les jeunes enfants, les femmes enceintes éliminent moins de phosphates. L'adulte rejette vers 30 ans le maximum d'acide phosphorique par les urines.

La nuit on excrète par heure environ $\frac{1}{9}$ de moins de phosphates que le jour. Le maximum de leur excrétion a lieu le soir, le minimum à midi.

Dans l'urine on trouve 1 à 1,2 pour 100 du phosphore total à l'état de phosphore incomplètement oxydé.

En 1884, Zuelzer observa une grande augmentation du phosphore incomplètement oxydé chez les malades anesthésiés par le chloroforme. MM. Lépine, Eymonnet et Aubert ont établi un peu après que dans l'apoplexie le phosphore incomplètement oxydé, qui est de 1,4 pour 100 au phosphore total à l'état normal, s'élève pendant l'attaque à 4,7 pour 100.

L'attaque d'épilepsie le double et le triple aussi.

Il en est de même de la dégénérescence graisseuse du foie chez les phthisiques.

L'usage de la morphine augmente le phosphore incomplètement oxydé.

Il semble résulter des observations de Schultze et de E. Lalkowsky que, chez les fiévreux, les phosphates terreux des urines restent constants ou à peu près, tandis qu'augmente le phosphate potassique qui provient de la destruction des tissus.

Dans la méningite aiguë il y aurait élimination abondante de phosphates. Vauni et Pons ont constaté une diminution de l'acide phosphorique chez les malades atteints d'une affection chronique du cerveau. Mairret et Lailliet n'ont observé d'augmentation dans l'élimination de l'acide phosphorique que dans l'état aigu.

Il n'est pas démontré que, dans le rachitisme et l'ostéomalacie, les phosphates urinaires soient plus abondants qu'à l'état normal; le contraire paraît même avoir ordinairement lieu.

Gobley, dans son beau travail, a fait remarquer qu'il y avait une grande analogie de composition et de propriétés entre la laitance de carpe, le jaune d'œuf et le cerveau. D'après lui, les œufs de carpe contiennent 3,05 de lécithine et 0,29 de phosphate de chaux et de magnésie.

Dans 100 parties de jaune d'œuf de poule, il trouve 8,43 de lécithine et 1,02 de phosphate de chaux et de magnésie.

On a signalé dans l'extrait aqueux du testicule une nucléine très abondante et des lécithines.

Le corps des spermatozoïdes est principalement formé de matières albuminoïdes et de lécithines.

Dans les cendres des spermatozoïdes, on trouve beaucoup de phosphore.

Le lait, cet aliment complet par excellence, contient par litre, d'après Filhol et Marchand, 2,50 de phosphate de chaux, 0,40 de phosphate de soude, 0,50 de phosphate de magnésie et 0,01 de phosphate de fer.

D'après Vernois et Becquerel, 100 parties de matières minérales de lait de femme contiennent 70,6 de phosphate de chaux, magnésie, etc.

Des travaux récents effectués en Allemagne et en France, ont établi que le lait contient de l'acide citrique (Soxhlet, Henckel, Scheiber, Vaudin), et que cet acide est à l'état de sel alcalin (Vaudin). C'est ce citrate soluble, dont les propriétés sont bien connues et utilisées en chimie analytique, qui, en présence du sucre de lait, maintient en dissolution le phosphate de chaux (Vaudin).

Je terminerai ce chapitre sur le rôle du phosphore joué dans l'organisme par le passage suivant que j'ai traduit dans le *Traité de chimie* de Bunge. « Miëscher a fait sur le saumon du Rhin une observation qui prouve que les nucléines et les lécithines se forment par synthèse dans le corps des animaux. Le saumon, dit-il, remonte chaque année de la mer pour aller frayer dans le haut Rhin.

Pendant cette migration la masse des œufs progresse de 0,4 à 20 et 30 o/o de la masse du corps de l'animal. Or, pendant tout le temps de sa migration qui dure quelques jours, le saumon ne prend aucune nourriture, car on trouve toujours que son intestin est vide.

Les matériaux pour former cette masse d'œufs ne peuvent provenir que de la musculature qui constitue en poids la masse principale du corps.

Miescher a démontré, au moyen d'études comparées faites sur des sujets ayant une colonne vertébrale égale, que les muscles disparaissent à mesure que les ovaires se développent et que le grand muscle latéral du tronc à lui seul perd en masse et en albumine de quoi représenter l'accroissement de l'ovaire. Les œufs sont alors riches en nucléine et en lécithine, le muscle est devenu pauvre en ces corps.

Miescher en conclut que les nouvelles combinaisons si caractéristiques d'où résulte la formation de l'œuf, proviennent de l'albumine, des graisses, des sels phosphoriques contenus dans les muscles, et ce, grâce à la présence de ces corps dont l'énergie est en raison de leur voisinage ».

Devant de pareils faits, le médecin ne pouvait rester inactif ; il était bien naturel de chercher à réparer les pertes phosphorées de l'organisme. Mais, si jusqu'ici les efforts ont été couronnés de peu de succès, c'est peut-être qu'on s'est adressé à des préparations minérales pures qui ne sont guère assimilables.

Le phosphate de chaux, par exemple, ingéré à l'état de phosphate tricalcique insoluble, ou à celui de phosphate acide soluble, ne se fixe pas dans l'économie et s'élimine soit par l'urine, soit avec les matières fécales.

En effet, Heiden, ayant pris douze cochons de lait qu'il divisa en série aussi identiques que possible, administra pendant cent quarante-trois jours du phosphate de

chaux mélangé aux aliments à une moitié de chaque série divisée en deux sous-séries égales et observa l'autre moitié comme témoin.

Le seul résultat paraît avoir été l'augmentation du sel dans les fèces.

Weiske a montré que, en ajoutant du phosphate de chaux aux aliments des vaches laitières, le phosphate n'est pas éliminé par le lait, et, d'après M. Duclaux « il n'est aucun des prétendus laits phosphatés qui ne puisse être argué devant un tribunal de tromperie sur la nature de la marchandise vendue. »

C'est à dessein que j'ai fait ce bien long mais cependant bien incomplet résumé de nos connaissances sur le phosphore et sur son rôle dans notre organisme. Comme on le voit, partout il existe, partout il agit, partout il transforme et se transforme ; quand il manque son absence se fait tellement sentir que l'on a pu dire : *Deficiente phosphoro, deficit sanitas*. Pas de phosphore, pas de santé.

Un des fervents partisans de la médication phosphorée, le D^r Crocq, de Bruxelles, prétend même que tout individu dont le cerveau ne contient pas assez de phosphore est un imbécile (*Sur la valeur thérapeutique des injections sous-cutanées de phosphate de soude*. Thèse de Bosredon. Paris, 1895).

Il est fort probable que le phosphore est toujours combiné aux matières organiques pour qu'il puisse être assimilé ou aller impressionner nos cellules. (1)

(1). Cette idée de l'action d'un corps sur les cellules n'a rien d'irrational. M. A. Berthier, médecin-major, Répétiteur à l'École du Service de

Plusieurs chimistes ont déjà pressenti, étudié, et même isolé quelques-unes de ces combinaisons organiques trop oubliées depuis Gobley, qui, jusqu'ici, grâce à leur instabilité, avaient pu échapper aux recherches.

Une nouvelle voie est ouverte aux chercheurs à qui je rappellerai la conclusion de la mémorable communication de Liebig et Wœhler sur la synthèse de l'urée : « La philosophie chimique concluera de nos recherches que la production dans nos laboratoires de toutes les matières organiques en tant qu'elles n'appartiennent plus à l'organisation est non seulement probable, mais certaine. Nous ferons un jour du sucre, de la salicine, de la morphine ».

Les savants allemands auraient pu ajouter ceci :

Nous arriverons peut-être un jour à préparer des substances organiques avec une perfection telle qu'elles seront immédiatement assimilées et pourront ainsi venir en aide à notre organisme défaillant.

Santé vient de faire à l'Hôpital Desgenettes une leçon sur le traitement de l'hyperchlorhydrie par le bleu de méthylène. Ce corps introduit dans l'estomac en solution aqueuse agirait sur les noyaux des cellules nerveuses ou sécrétrices et modifierait leur activité fonctionnelle (*Bulletin Médical*, 8 mars 1896).

MÉTHODE BROWN-SÉQUARD
LES INJECTIONS D'EXTRAITS ORGANIQUES
LES INJECTIONS DE PHOSPHATES ET DE
PHOSPHOGLYCÉRATES

En 1869, Brown-Séquard formulait la proposition suivante : « Toutes les glandes, pourvues ou non de conduits excréteurs, donnent au sang des principes utiles dont l'absence se fait sentir après leur extirpation ou leur destruction par la maladie. »

Vingt ans plus tard (juin 1889) s'appuyant d'une part sur les modifications apportées sur le développement de l'homme et des animaux par la castration et d'autre part sur la faiblesse qui résulte d'évacuations spermatiques trop répétées, Brown-Séquard émettait l'opinion que les glandes testiculaires fournissent au sang « soit par résorption de certains produits qu'elles secrètent, soit autrement des principes donnant de l'énergie au système nerveux et probablement aux muscles. »

De là, l'idée d'une sorte de sécrétion interne élaborée par les testicules, et exerçant sur le système nerveux une action dynamogénante.

De là, aussi l'idée qu'une des causes de la sénilité était l'absence ou la faiblesse de cette sécrétion interne qu'on pourrait remplacer en introduisant dans l'économie le suc extrait de testicules d'animaux.

A l'appui de ce raisonnement, Brown-Séquard apportait l'observation d'un vieillard de 72 ans, affecté par les infirmités de l'âge, et qui avait obtenu des injections hypodermiques de suc orchitique un véritable rajeunissement.

La communication du savant professeur du Collège de France fut accueillie avec quelque scepticisme ; mais, de nombreux faits cliniques vinrent démontrer l'importance de la conception de Brown-Séquard.

D'autres liquides furent étudiés, et le développement de l'idée première a suggéré à Brown-Séquard et à M. d'Arsonval cette généralisation que « chaque tissu et plus généralement chaque cellule de l'organisme secrète pour son propre compte des produits ou ferments spéciaux qui, versés dans le sang, viennent influencer par l'intervention de ce liquide toutes les autres cellules rendues ainsi solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que celui du système nerveux. »

(Brown-Séquard et d'Arsonval) *Archives de Physiologie*, juillet 1891.

De là, naquirent les médications orchitique et thyroïdienne et la transfusion nerveuse.

M. d'Arsonval imagina le mode de préparation des extraits liquides de tissus animaux. Il consiste à faire macérer pendant 24 heures dans de la glycérine à 28°, préalablement stérilisée à 140°, le tissu, non broyé finement, mais taillé en cubes de 1 centimètre de côté. On étend la macération glycérique de 2 ou 3 fois son volume d'eau stérilisée, on filtre au papier une première fois, puis au stérilisateur à acide carbonique de d'Arsonval, à une température de 15° et à une pression de 53 atmos-

phères qu'on laisse agir pendant deux heures. On peut porter la température à 42°. La pression s'élève alors à 90 atmosphères, ce qui d'après M. d'Arsonval, détruit presque instantanément tous les germes vivants en respectant les propriétés des albuminoïdes.

Le liquide ainsi obtenu sans antiseptiques, qui pourraient altérer les ferments organiques, doit être conservé dans des ampoules stérilisées et injecté au moyen de seringues stérilisables : (seringues de Straus, Debove, Roux, etc...)

Nombreux furent les expérimentateurs et nombreuses furent bientôt les observations en faveur de la méthode nouvelle.

Parmi ceux qui ont employé le liquide testiculaire, il convient de citer MM. Mairet, Variot, Eloy, Cornil, Dumontpallier, G. Lemoine, Féré, etc...

La spermine, base retirée du sperme par Schreiner, où elle existe à l'état de phosphate double de spermine et de calcium (cristaux de Charcot) a été étudiée avec quelque succès par des médecins russes, mais il est difficile de la préparer.

L'extrait ovarique a été expérimenté contre les troubles nerveux consécutifs à l'ovariotomie, à l'hystérectomie et à l'oophorectomie, troubles signalés par M. Debove et d'autres.

La nucléine retirée de la pulpe splénique du sang, du jaune d'œuf, de la levûre de bière, du résidu insoluble de la digestion pepsique, de la caséine, développe d'après M. Germain Sée une leucocytose intense, augmente l'inflammation des tissus atteints par les microbes, c'est-à-

dire qu'elle provoque une réaction révélatrice comme la tuberculine, réaction fugace, disparaissant sans danger au bout de deux jours.

Le corps et le suc thyroïdes ont été étudiés par Reverdin et Kocher (1883) qui identifient l'état crétinoïde de Gull (1873) au myxœdème de Bourneville et Charcot dû à l'absence congénitale ou expérimentale du corps thyroïde.

Les remarquables expériences de M. Gley vinrent enlever l'ombre d'un doute sur le rôle du suc thyroïdien dont la greffe avait été étudiée par MM. Lannelongue, Kocher, Mercklen, Walther, Lancereaux et Thiroloix.

Avec le suc, MM. Bouchard, Gley et Albert Robin ont obtenu des succès incontestés. Par l'ingestion du corps thyroïde MM. Marie et Guerlain n'ont pas été moins heureux.

Quant à la transfusion nerveuse ou injection d'extrait de substance grise de cerveau de mouton, elle a donné de remarquables résultats entre les mains de MM. Babès, Brown-Séquard et Constantin Paul.

Telle est rapidement résumée la question des injections de liquides organiques. Les conclusions de Brown-Séquard se trouvaient confirmées par de nombreux faits cliniques.

Il restait à isoler, si possible, le ou les principes actifs de ces injections dont la préparation est si dispendieuse et la conservation si difficile.

Il est juste de rappeler ici les travaux de Luton (de Reims), qui en 1877 a publié dans l'*Union médicale et scientifique du Nord-Est* une étude sur les injections hypodermiques de phosphate de soude qu'il considère

petites doses comme tonique et modificateur de l'économie.

Le Dr Chéron a utilisé ce sel pour relever la tension vasculaire chez les femmes atteintes de pelvi-péritonite aiguë ou chronique ; pour diminuer la douleur dans certaines affections comme la pyo-salpingite et favoriser la résorption des exsudats pelviens.

Dans les premiers numéros de la *Médecine hypodermique*, M. le Dr Roussel a publié un travail sur l'injection du phosphate de soude comme réparateur des fonctions neurasthéniques.

Le Dr Luton a conseillé (1877), chez un homme inanimé par asphyxie, par algidité ou adynamie profonde, d'introduire ce médicament dans l'économie par injection hypodermique.

Enfin, le Dr Crocq, de Bruxelles, publia de nombreuses observations sur l'emploi de ce sel avec succès dans l'ataxie locomotrice, la paralysie agitante et dans la chloro-anémie.

Le 24 avril 1894, le Dr Albert Robin fit à l'Académie de médecine son importante communication sur les glycérophosphates et leur emploi en thérapeutique.

« J'ai été conduit, dit-il, à étudier leur valeur thérapeutique en constatant au cours de travaux sur la neurasthénie, que certains malades éliminaient par l'urine des quantités relativement considérables de phosphore incomplètement oxydé, qui, toutes choses égales d'ailleurs du côté de l'alimentation, me semblait provenir d'une dénutrition exagérée de la lécithine nerveuse. On sait, en effet, que la plus grande partie du phosphore incomplè-

tement oxydé de l'urine se trouve sous forme d'acide phosphoglycérique et que ce corps est l'un des constituants de la lécithine, laquelle entre pour une si grande part dans la composition du système nerveux.

Comme, d'autre part, l'élimination des phosphates médicamenteux ne s'effectue qu'avec une grande difficulté, je supposai qu'en fournissant à l'organisme du phosphore en combinaison organique aussi rapprochée que possible de celle qu'il affecte dans le système nerveux, on obtiendrait des effets plus marqués, avec une éléction possible sur l'appareil de l'innervation.

J'ai employé les glycérophosphates de chaux, de soude et de potasse, soit isolés, soit associés, par la voie stomacale et par la voie sous-cutanée.

L'action de ces médicaments sur la nutrition est extrêmement importante.

Ainsi, pour ne prendre qu'une de mes expériences, le glycérophosphate de chaux, en injection sous-cutanée, à la dose de 0 gr. 25 augmente le résidu total de l'urine, l'urée de 23,5 à 31,73; le coefficient d'oxydation azotée de 80,7 pour 100 à 84 pour 100, les chlorures, les sulfates, le coefficient d'oxydation du soufre de 87 à 90 pour 100, la chaux, la magnésie, la potasse.

Il exerce donc sur la nutrition de tous les organes une puissante accélération, et je démontrerai plus tard que cette accélération, prend sa source dans une stimulation particulière de l'appareil nerveux. Son action sur cet appareil est antagoniste de celle de l'antipyrine. Comme je l'ai démontré dans ma communication faite à l'Académie en 1887, l'antipyrine est le médicament de l'*excita-*

tion nerveuse exagérée, tandis que les glycéro-phosphates sont les médicaments *de la dépression nerveuse*.

Par la voie stomacale, les effets sont de même ordre, mais avec des accentuations beaucoup plus restreintes.

J'ai donc conclu de mes expériences que les phosphoglycérates pouvaient être avantageusement employés dans tous les cas où il s'agissait de relever la nutrition nerveuse défaillante et d'en stimuler l'activité.

Ils m'ont réussi dans la convalescence de la grippe et de quelques maladies infectieuses, dans les asthénies nerveuses de diverses origines, dans une variété particulière de neurasthénie liée à une véritable fuite de phosphore incomplètement oxydé par les urines, dans les cas de chlorose torpide où les oxydations azotées étaient sensiblement abaissées, dans les albuminuries phosphaturiques et dans un cas de phosphaturie. Ils me paraissent donc indiqués dans tous les états morbides où les réactions nerveuses sont en défaillance.

.

Il était impossible de ne pas comparer les effets des glycérophosphates avec ceux obtenus par les injections du liquide testiculaire. Aussi bien le phosphore des combinaisons organiques est l'un des principes essentiels, sinon le principe le plus important de ces liquides, et n'est-il pas permis de supposer que ce qui agit dans le liquide testiculaire, c'est précisément ce phosphore en combinaison organique, d'où l'idée bien simple de remplacer le liquide en question par des injections sous-cutanées de glycéro-phosphates, sans qu'il soit besoin

d'insister davantage pour démontrer les avantages de cette substitution ».

Au mois de mai 1895, M. Albert Robin a complété sa communication à l'Académie en faisant à l'hôpital de la Pitié deux leçons où il a donné les résultats obtenus dans son service au moyen des injections sous-cutanées de glycérophosphates.

« Au lieu de m'en tenir à la simple constatation des résultats cliniques, dit-il, et d'accumuler des statistiques d'une portée toute individuelle et qui eussent aussitôt provoqué des statistiques contradictoires, j'ai eu recours à la méthode analytique que j'ai introduite dans les études de thérapeutique, et qui consiste à prendre les effets du médicament sur les échanges pour guider, pour fixer leurs indications. Car la connaissance de l'action d'un médicament sur les échanges implique d'une façon presque absolue la notion de ses effets thérapeutiques, et l'effet physiologique étant connu, on peut pressentir et parfois mathématiquement déterminer les indications et contre-indications du médicament étudié ».

Voici le résumé de ces deux leçons ; leurs conclusions sont toutes basées sur des analyses comparatives faites avec le plus grand soin.

Les injections sous-cutanées de glycérophosphates de soude ont augmenté la quantité d'urine et la quantité des matériaux solides, ce qui indique une accélération de la nutrition totale.

Les échanges organiques et inorganiques sont accrus et ces derniers d'une manière peut-être plus constante.

On constate une augmentation des échanges azotés,

une meilleure utilisation des produits azotés désintégrés et une tendance à la diminution de l'acide urique.

L'acide sulfurique total augmente ainsi que le coefficient d'oxydation du soufre, par conséquent, il se produit une augmentation dans les échanges des organes riches en soufre, tels que le foie par exemple, et l'évolution des produits sulfurés se fait d'une manière plus complète, le chlorure de sodium augmente. Comme l'on ne rend de chlorure de sodium que dans la proportion où l'on en ingère, ceci prouve que le glycérophosphate de soude augmente l'appétit, ce qui est d'ailleurs conforme à l'observation clinique.

L'acide phosphorique reste stationnaire ou n'augmente que dans de faibles proportions, ce qui prouve que les glycérophosphates ne tendent pas à activer la dénutrition des organes riches en phosphore, mais que, bien au contraire, ils agissent sur eux comme un moyen d'épargne ; bien plus, la majeure partie du phosphore injecté sous forme de glycérophosphate se fixe dans l'organisme.

Il y a suractivité dans les échanges calciques, et comme les os sont les organes calciques par excellence, il est permis d'en déduire une accélération dans la nutrition osseuse, sans influencer d'une manière correspondante les échanges phosphorés du même tissu.

Il y a diminution dans les échanges magnésiens, ce qui est une nouvelle preuve de l'abaissement des actes désassimilateurs de la substance nerveuse et par conséquent de l'action d'épargne des glycérophosphates.

Chaque tissu a sa dominante minérale, la magnésie est la dominante des bases du système nerveux, et elle peut

être considérée comme l'un des témoins de son activité désassimilatrice.

Les propositions physiologiques qui précèdent permettent de fixer les indications thérapeutiques des glycérophosphates qui découlent de leurs effets physiologiques sur la nutrition.

Aucune maladie ne réclame absolument l'emploi de ces médicaments, pas plus qu'aucune maladie ne les contre-indique. Le temps est passé où l'on pensait pouvoir opposer des entités médicamenteuses à des entités morbides; la maladie n'est pas une, chacun la réalise suivant ses aptitudes, ce n'est pas l'abstraction maladie qu'il faut combattre, mais bien les éléments morbides dont elle est composée.

Les indications thérapeutiques d'ordre nutritif de la médication glycérophosphatée sont les suivantes :

1° La déchéance des échanges azotés, aussi bien dans leurs actes désassimilateurs que dans leurs actes d'oxydation.

A. — La forme de chlorose avec amoindrissement des oxydations est améliorée rapidement par l'emploi combiné des glycérophosphates de fer, de potasse et de soude.

B. — La goutte chronique, alors que le malade en imminence de cachexie est en état de déchéance nutritive avec de faibles éliminations d'urée.

La goutte franche, avec azoturie ou urée normale, est une contre-indication.

C. — Le diabète à la période cachectique, quand il s'agit non plus de combattre la glycosurie, mais de relever l'organisme défaillant.

D. — Les obèses qui rendent peu d'urée.

E. — Laphthisie pulmonaire chronique, non que la médication ait une influence quelconque sur le bacille de Koch, mais avec le double but de mettre l'organisme en meilleur état de résistance, de stimuler les actes de défense, et de remédier à la déminéralisation cellulaire, qui prépare le terrain au bacille et favorise son agression.

F. — La maladie de Bright chronique où la déperdition d'albumine est considérable et l'urée très diminuée. L'état général s'améliore, les forces reviennent sans que l'albumine subisse, d'ailleurs, de diminution bien marquée.

G. — L'albuminurie phosphaturique décrite sous le nom d'albuminurie phosphato-neurasthénique. L'albumine disparaît, et avec elle la fatigue intellectuelle, et l'impuissance musculaire liées à de sourdes et continues douleurs lombaires.

H. — Les dyspepsies avec insuffisance gastrique et hypochlorhydrie où l'abaissement de l'urée traduit l'insuffisance de l'assimilation azotée. Mais il ne convient d'utiliser la médication glycérophosphatée qu'après un traitement gastrique approprié et comme traitement de seconde étape uniquement destiné à remonter l'état général.

I. — Les vieillards affaiblis, à nutrition languissante, éprouvent une sorte de remontement plus accentué et surtout plus constant qu'avec le liquide testiculaire.

L'augmentation des échanges azotés démontre qu'il ne s'agit pas là d'une affaire de suggestion, comme on l'a prétendu.

J. — Trois malades fatiguées par une cure intensive à Vichy, atteintes d'entéroptose, et de neurasthénie, sans forces, sans appétit, avec essoufflement et intermittences cardiaques, ont vu disparaître tous ces accidents après un mois de traitement et de repos.

2° La deuxième indication réside dans l'influence de la médication sur la nutrition hépatique.

Elle sera donc indiquée dans les insuffisances hépatiques et contre-indiquée dans tous les états morbides où entre en jeu la suractivité du foie.

Dans deux cas de cirrhose hypertrophique avec ictère le résultat a été absolument nul, même au point de vue du remontement général. Au contraire, les sédiments briquetés de l'urine, formés d'urates teintés par l'uroérythrine, sédiments qui sont un des signes les plus constants de l'insuffisance fonctionnelle du foie, disparaissent souvent dès les premières injections ou après quelques jours de médication interne.

3° L'indication fondamentale est celle de la déchéance du système nerveux, soit par dénutrition exagérée, soit par assimilation insuffisante.

A. — La convalescence des maladies aiguës et avant tout la convalescence de la grippe.

B. — Les phosphaturies, à l'exception de la phosphaturie secondaire à la dyspepsie hypersthénique avec hyperchlorhydrie, qui n'a pas été améliorée.

C. — De nombreux cas de neurasthénie, quand elle succède à la phosphaturie, à la phosphorurie, aux dyspepsies par insuffisance gastrique, aux fatigues intellectuelles avec surmenage nerveux suivant tous ses modes.

L'indication clinique essentielle de la médication, c'est la dépression ou l'asthénie nerveuse.

L'amélioration semble porter principalement sur le vertige, la céphalée, la force musculaire, le plus de facilité de travail intellectuel, tandis que l'insomnie, la tachycardie, et en général tous les phénomènes d'excitation subissent plutôt une aggravation. Chez un neurasthénique morphinomane, aucun effet ; chez un autre atteint de spermatorrhée, amélioration sensible, enfin, dans deux cas exceptionnels un peu d'excitation génésique.

D. — L'atrophie musculaire d'origine rhumatismale est améliorée surtout quand on emploie concurremment le massage.

E. — Dans les paralysies générales, les résultats ont été médiocres. Deux cas de paralysie saturnine et un cas de paralysie oxycarbonique sont à l'effectif de la médication.

F. — Les douleurs des ataxiques, le tic douloureux de la face, la sciatique, le lumbago chronique ont fourni des succès qui tendraient presque à faire, dans quelques cas, du glycérophosphate une sorte de spécifique de certaines douleurs.

Dans le tabès dorsalis, les douleurs fulgurantes s'atténuent ou disparaissent sept fois sur dix cas.

Dès les premières injections, les tabétiques éprouvent une sensation de fourmillement et de vibration avec parfois des inquiétudes dans les membres inférieurs ; d'autres ont des insomnies. Mais tout cela est de courte durée ; dès la fin de la première semaine et parfois même dès les premières injections, les douleurs s'apaisent. Plus

sieurs malades déclarent éprouver une certaine amélioration dans l'équilibre, poser mieux le pied à terre, avoir moins d'appréhension à se mettre en marche. Quelques-uns ont affirmé qu'ils dirigeaient mieux leurs mouvements, qu'ils sentaient mieux le sol, que la sensation de froid et de sécheresse qu'ils ressentaient dans les jambes avait disparu. Le tic douloureux de la face; la sciatique et le lumbago cèdent ordinairement avec quelques injections.

G. — Aucun effet n'a été observé dans les maladies mentales, ni dans la paralysie générale progressive. La médication est même à redouter chez les malades excitable.

Par contre, chez un mélancolique très déprimé la médication a paru provoquer un peu de mieux.

H. — Dans la maladie d'Addison l'emploi des glycérophosphates a donné de bons résultats. Après 30 injections quotidiennes de 50 centigrammes de glycérophosphate de soude, un malade atteint de la maladie bronzée, dans un état de faiblesse telle qu'on dut l'apporter à la salle, a pu reprendre ses occupations habituelles;

4° Sa quatrième indication vise les échanges calciques. On conçoit quelle valeur elle peut prendre dans un grand nombre d'affections osseuses, comme le rachitisme, l'ostéomalacie, les fractures, les maladies de croissance, etc. Evidemment, ce sont les glycérophosphates de chaux et de magnésie qu'il convient alors d'employer.

En somme, ce qui domine dans cette médication, c'est son influence élective sur le système nerveux; c'est cette influence d'où dépendent à n'en pas douter, tous les effets

des glycérophosphates sur les divers échanges organiques, et ils doivent être considérés comme les médicaments de la dépression nerveuse, par opposition au bromure de potassium et à l'antipyrine qui sont les médicaments de l'excitation nerveuse.

ETUDE CHIMIQUE ET PRÉPARATION DES PHOSPHOGLYCÉRATES

En 1844, Pelouze prépare l'acide phosphoglycérique en chauffant à 100° de la glycérine avec de l'acide phosphorique anhydre ou vitreux. En 1856, Gobley trouve cet acide dans le jaune d'œuf et l'en isole.

Au mois de juillet 1894, MM. Portes et G. Prunier ont publié le mode suivant de préparation du phosphoglycérate de chaux.

Il consiste à faire digérer pendant six jours à 110° de la glycérine à 28° et de l'acide phosphorique à 60 o/o. Le mélange émet des vapeurs, se colore, devient brunâtre.

On laisse refroidir le septième jour. On obtient une masse visqueuse et transparente.

On sature avec un lait de carbonate de chaux.

Il faut deux jours pour arriver à ce point. On filtre, on neutralise exactement avec un lait de chaux éteinte. On filtre, et l'on précipite par l'alcool à 90°. Le précipité est égoutté, puis essoré. On le reprend par l'eau froide, on filtre et on évapore à très basse température.

Ce procédé demande beaucoup de temps.

En collaboration avec mon distingué collègue et ami, M. Louis Gaillard, nous avons essayé de préparer l'acide phosphoglycérique d'une manière plus rapide. Nous avons fait tomber goutte à goutte 30 grammes de glycérine à 28° dans 30 grammes d'acide phosphorique à 60 o/o porté à l'ébullition.

Nous avons opéré dans un petit matras muni d'un bouchon de caoutchouc par où passait un entonnoir et un tube à dégagement.

La liqueur d'abord incolore est devenue jaune paille, puis blonde et enfin brune.

Nous avons recueilli de la vapeur d'eau et de la glycérine. A la fin de l'opération la décomposition de la glycérine a donné des vapeurs d'acroléine reconnaissables à leur odeur.

Nous avons agi lentement, car nous avions lu ces quelques lignes parues dans un opuscule : « A vrai dire, la synthèse des glycérophosphates était connue, les laboratoires avaient fourni, à titre de curiosité scientifique, des quantités infimes de glycérophosphates. Mais les réactions qui permettaient de les obtenir ne pouvaient entrer dans le domaine de l'industrie : violentes sur de petites quantités, elles devenaient dangereuses sur de grandes masses; voilà pourquoi les glycérophosphates ne purent franchir la porte des laboratoires ».

Nous pouvons affirmer que la préparation de l'acide phosphoglycérique n'a rien de dangereux.

Voici le *modus operandi* que j'ai adopté après de nom-

breux essais. Il permet de préparer en quelques minutes l'acide phosphoglycérique.

Je mélange dans un matras une partie d'acide phosphorique à 45°, c'est-à-dire contenant 60 o/o d'acide phosphorique anhydre avec une partie et demie de glycérine officinale à 28°. La température initiale étant + 15° le mélange s'échauffe et atteint + 25°.

Le ballon est placé sur la toile métallique d'un bec de Bunzen ordinaire. La tubulure est munie d'un bouchon à deux trous ; par l'un passe un thermomètre, par l'autre un tube à dégagement.

On chauffe modérément. La température prise de 5 en 5 minutes s'élève graduellement. A 120 le liquide entre en ébullition et devient jaune-paille, la température monte à 130, 140, 150 à 160 (le liquide est couleur bière blonde), à 170, 180, 190 le liquide est sirupeux et présente la teinte de la bière brune. Des vapeurs d'acroléine se dégagent. On retire du feu, on laisse refroidir. On obtient une masse visqueuse. Il faut chauffer 40 minutes pour un mélange de 100 grammes d'acide phosphorique et de 150 grammes de glycérine.

On verse alors par petites portions 30 grammes de la liqueur obtenue dans un lait de carbonate de chaux.

Ce lait contient 50 grammes de carbonate de chaux précipité pour 250 grammes d'eau.

On agite, et quand l'effervescence est terminée, on filtre après six heures de contact. On obtient une liqueur limpide légèrement jaunâtre.

Sur le filtre, on a une masse blanchâtre de phosphate tricalcique parsemée de taches noirâtres dues à des ma-

tières résinoïdes qui se précipitent quand on projette l'acide phosphoglycérique dans le lait de chaux.

Au liquide filtré on ajoute la moitié de son volume d'alcool à 90°, et l'on obtient un précipité floconneux de phosphoglycérate de chaux que l'on recueille sur un filtre sans pli. On l'égoutte, on le lave à l'alcool à 90°, on le reprend par l'eau distillée, on le reprécipite par l'alcool et on le dessèche à une température aussi basse que possible dans une cloche contenant de la chaux et de la pierre-ponce imbibée d'acide sulfurique.

On obtient ainsi une poudre blanche semblant amorphe, mais examinée au microscope, elle présente des amas cristallins.

Elle est soluble dans vingt parties d'eau. Cette solubilité peut varier par suite de causes multiples, chaleur, action de l'acide carbonique de l'air, concentration de l'alcool employé, etc. Les quantités ci-dessus employées donnent un rendement de 6 grammes.

Ayant eu l'idée d'évaporer le résidu de la précipitation par l'alcool, j'obtins d'épais flocons, et la liqueur se concentrant, j'obtins une masse gélatiniforme contenant du phosphoglycérate de chaux non précipitable par l'alcool, mais par la chaleur.

Il y aurait donc deux phosphoglycérates, l'un précipitable par l'alcool, l'autre par la chaleur et leurs effets thérapeutiques seraient à étudier.

La composition de l'acide glycérophosphorique permet de supposer plusieurs variétés de cet acide.

En effet, la glycérine $\text{CH}^2\text{OH}\cdot\text{CH}\cdot\text{OH}\cdot\text{CH}^2\text{OH}$ apporte

dans la combinaison deux fonctions d'alcool primaire et une fonction d'alcool secondaire.

L'acide phosphorique PO. OH. OH. OH. possède trois fonctions acides qui, d'après M. Berthelot, ne sont pas de même valeur.

La thermochimie montre, en effet, que la première a la valeur d'un acide fort 13 à 14 calories, valeur comparable aux actions caloriques de l'acide sulfurique ou chlorhydrique ; la deuxième a la valeur d'un acide faible, 7 calories, comparable à l'action de l'acide borique ; la troisième a la valeur d'un acide faible tel que l'acide carbonique, soit 5 calories. C'est à peu près ce que dégagent les alcools ou les phénols en se combinant aux alcalis.

On pourrait donc considérer à la rigueur un des OH de l'acide phosphorique comme un radical alcoolique.

De l'union de ces deux corps à fonctions variées, on peut prévoir, et, on constate la formation de composés différents.

On obtient, en effet, non pas l'éther phosphorique de la glycérine, mais un mélange d'éthers acides de ce corps.

Que l'on mette ces éthers acides en présence de bases carbonatées, on pourra obtenir des corps salins de composition variable suivant que les fonctions acides seront plus ou moins saturées. Aussi doit-on laisser en contact pendant plusieurs heures et agiter souvent le mélange d'acide phosphoglycérique et de la base qui doit le saturer. Quand on sature par l'hydrate de peroxyde de fer, j'ai remarqué qu'une légère chaleur semble faciliter la combinaison.

On doit dessécher les précipités à l'abri de l'air et de la chaleur, car l'acide carbonique peut carbonater une partie de la base.

Le phénomène de la rétrogradation se retrouve dans les phosphoglycérates.

On observe aussi une transformation moléculaire ; ainsi le phosphoglycérate de peroxyde de fer qui est blanc et opaque devient vitreux et transparent.

M. Cheynet a lui aussi constaté ces transformations et cette instabilité des phosphoglycérates. Il a publié sur ce sujet un article intéressant dont je n'ai eu connaissance qu'après avoir terminé mon travail sur cette question.

J'ai préparé divers phosphoglycérates en suivant la méthode indiquée ci-dessus :

Les phosphoglycérates de soude ou de potasse ne peuvent être obtenus qu'en solution.

J'ai obtenu à l'état sec les phosphoglycérates de magnésie, de lithine et de strontiane au moyen de leurs carbonates.

Les glycérophosphates de fer sont faciles à préparer surtout celui de sesquioxyde, qui donne un volumineux précipité par l'alcool.

Pour préparer le sel de protoxyde, j'ai traité le proto-carbonate de fer préparé selon la formule de Vallet par l'acide phosphoglycérique. On obtient par l'alcool un précipité bleuté.

Quant au sel de peroxyde, je l'ai obtenu en traitant l'hydrate de peroxyde de fer gélatineux lavé obtenu par la précipitation du perchlorure de fer par l'ammoniaque.

Le précipité alcoolique est abondant et très dense. Recueilli sur un filtre sans pli et desséché à une température aussi basse que possible, il est blanc.

Il devient à la longue vitreux et jaunâtre.

Tous ces sels sont dialysables, comme j'ai pu m'en assurer, surtout les sels de fer, ce qui est en faveur de leur emploi et de leur utilité possibles en thérapeutique.

MM. Portes et G. Prunier donnent au phosphoglycérate de chaux la formule suivante :



ou en équivalents :

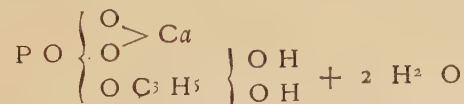


qui peut s'écrire pour représenter la constitution.



soit une phosphorine dicalcique plus deux molécules d'eau.

En théorie atomique :



c'est-à-dire de l'acide phosphorique dans lequel deux H des oxhydriles acides sont remplacés par du calcium et où l'autre H est remplacé par le radical glycérique.



plus deux molécules d'eau.

La préparation de l'acide phosphoglycérique et par suite des phosphoglycérates que j'ai donnée plus haut se rapproche beaucoup de la suivante que vient de publier

mon excellent maître, M. le professeur Léon Prunier, membre de l'Académie de médecine, dans un magistral ouvrage paru chez Masson, *les Médicaments Chimiques*.

« D'après nos expériences, dit-il, on peut se procurer très commodément du glycérophosphate de chaux en traitant le phosphate bicalcique de chaux par son poids d'acide phosphorique, en ajoutant de la glycérine et en chauffant vers 150 dans un appareil à reflux. Quand on constate la formation des vapeurs d'acroléine, on arrête le feu. La masse blanche jaunit très légèrement (nuance crème). Si l'on chauffait davantage, elle ne tarderait pas à brunir. Dans ces conditions tout se dissout facilement dans l'eau, et il suffit d'ajouter de l'alcool fort pour séparer le glycérophosphate insoluble de l'excès de glycérine, d'acide, et de phosphate acide qui reste en solution.

Il n'y a plus alors qu'à dessécher le produit.

PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES ET FALSIFICATIONS DES PHOSPHOGLYCÉRATES

C'est ici plus que jamais qu'il convient de rappeler l'opinion du professeur Trousseau : « la valeur d'un médicament est en raison directe de sa fraîcheur ».

Les phosphoglycérates sont, en effet, très altérables ; leurs préparations à l'état de solutions sont instables ; à la longue, il se fait un travail moléculaire, et malgré les

soins les plus minutieux, il se dépose des flocons dûs à la décomposition partielle du phosphoglycérate.

Aussi doit-on bannir toutes les préparations liquides, faites à l'avance, vins, élixirs, solutions aqueuses.

Le médecin doit formuler, et, son collaborateur le pharmacien doit exécuter ses prescriptions avec des produits scrupuleusement préparés.

Bien desséchés les phosphoglycérates que l'on peut obtenir à l'état solide se conservent intacts, on peut les prescrire à l'état de cachets.

Voici, du reste, le mode d'administration et les doses qu'a conseillé d'employer M. Albert Robin dans sa leçon du 15 mai 1875 faite à l'hôpital de la Pitié.

« Les glycérophosphates, dit-il, s'administrent, soit en injections sous-cutanées, soit par la bouche.

En injections sous-cutanées, je me suis surtout servi des sels de chaux, de soude et de magnésie. Le sel de chaux se prépare en solution à 5 pour 100. Celui de soude en solution à 20 pour 100. On peut injecter par jour de 1 à 10 centimètres cubes de chacune de ces solutions : c'est-à-dire de 5 à 50 centigrammes de glycérophosphate de chaux et de 20 centigrammes à 2 grammes de glycérophosphate de soude.

Les solutions doivent être préparées d'une manière tout à fait aseptique, par très petites quantités à la fois, et conservées, soit dans des ampoules de 2 centimètres cubes, soit dans de petits flacons stérilisés dont le contenu ne servira que pour une seule injection. J'insiste sur les précautions, car les solutions glycérophosphatées

sont d'excellents milieux de culture pour de nombreux microbes et se contaminent très facilement.

Les injections seront faites avec toutes les précautions antiseptiques d'usage. On se sert d'une seringue toute en verre, à piston de caoutchouc démontable qu'on plongera pendant quelques minutes dans l'eau bouillante, ainsi que la petite capsule de verre dans laquelle on doit recueillir le contenu de l'ampoule ou du flacon. La peau du sujet sera savonnée, puis passée à la liqueur de Van Swieten. Avec ces précautions, sur les milliers d'injections que j'ai pratiquées, je n'ai jamais eu un abcès, ni la moindre trace d'inflammation.

On peut faire ces injections sur toute l'étendue de la peau. Choisir de préférence les membres et le dos. Quand il s'agit de combattre une douleur, faire l'injection *loco dolenti* et successivement sur tout le trajet du nerf douloureux; en un mot poursuivre la douleur à l'aide des injections.

L'injection en elle-même n'est pas plus douloureuse qu'une piqûre de morphine ou d'eau simple.

A son niveau la peau rougit, prend un relief, et reste sensible pendant quelques instants.

Immédiatement après la piqûre, le patient perçoit une sensation passagère de vibration ou d'engourdissement dans la région piquée, et tout se borne là.

Par la voie stomacale, employer les glycérophosphates sous forme de cachets, de pilules, de sirop, etc.

Les doses sont, pour les sels de chaux, de soude, de potasse et de magnésie de 30 centigrammes à 1 gramme par jour, de préférence au milieu des repas; pour le

glycérophosphate de fer de 20 à 30 centigrammes par jour.

Il y a presque toujours intérêt non-seulement à associer les divers glycérophosphates, mais à leur ajouter des médicaments ayant une action similaire sur la nutrition. C'est ainsi que la kola, les strychniques entrent dans la composition de mes formules.

En voici une qui m'a rendu de grands services.

Glycérophosphate de chaux.	6 grammes
» soude	} aa 2 grammes
» potasse	
» magnésie	
» fer	

Teinture de fèves de Saint-Ignace.	XXX gouttes
Pepsine	3 grammes
Maltine	1 »
Teinture de Kola	10 »
Sirop de cerises q. s. pour	200 »

Prendre une cuillerée à soupe au milieu du déjeuner et du dîner.

Je remplace souvent ce sirop par les cachets suivants :

Glycérophosphate de chaux	0,30
» magnésie	0,10
» fer	0,05
Poudre de fèves de Saint-Ignace	0,03
Pepsine	0,15
Maltine	0,05

Pour un cachet. Un cachet au milieu du déjeuner et du dîner.

Les cachets sont quelquefois moins facilement tolérés

que le sirop. Ils provoquent alors une sorte de lourdeur stomacale et même des aigreurs, inconvénients que je n'ai jamais constaté avec le sirop.

Les doses ci-dessus constituent des moyennes.

Mais il faut compter avec la susceptibilité des sujets, et se guider pour la question de doses sur deux choses, l'excitabilité accrue du malade et l'insomnie. Alors, il faudra suspendre le médicament et recommencer quelques jours plus tard avec des doses de moitié moins élevées.

Pour le glycérophosphate de fer, qui me paraît être le meilleur ferrugineux qu'on puisse conseiller dans le traitement des chloroses et des anémies avec insuffisance des oxydations azotées, la forme pilulaire est préférable. J'emploie la formule suivante :

Glycérophosphate de fer	0gr,05 à 0gr,10
Poudre de rhubarbe	0,05
Extrait de quinquina	0,15

Pour une pilule. Donner deux à trois pilules par jour au moment des repas.

Toutes les préparations qui précèdent ont l'inconvénient d'être assez coûteuses. A la rigueur, on les remplacera simplement, quoique avec une moindre activité, par le glycérophosphate de chaux en cachets, aux doses précédemment indiquées.

Pour qu'on obtienne de la médication glycérophosphatée des résultats comparables, il faut employer des produits réellement actifs. A ce propos, je dois déclarer qu'aucune des préparations toutes faites de glycérophos-

phates mises dans le commerce ne m'a complètement satisfait.

Je n'en recommande ni n'en conseille aucune, et je recommande aux médecins de leur préférer les formules magistrales précédentes, c'est ainsi seulement qu'ils obtiendront les effets signalés au cours de cette leçon. »

Je suis heureux de pouvoir citer ces paroles prononcées par M. Albert Robin; car elles prouvent que le corps pharmaceutique, dont j'ai l'honneur de faire partie, jouit encore auprès des esprits élevés de l'estime que lui méritent sa science et sa droiture.

Certes, au début, on a pu livrer des produits plus ou moins bien préparés. Un pharmacien du Midi dans une brochure a même écrit ceci :

« Une maison de droguerie qui se dit la première de France m'a livré cristallisé du glycérophosphate de soude : ce n'était que du phosphate de soude ordinaire arrosé de glycérine. »

Mais aujourd'hui tout pharmacien peut et pourra préparer lui-même les glycérophosphates.

En tout cas, s'il les achète, il lui est facile de vérifier leurs propriétés chimiques.

En effet :

- 1° Les glycérophosphates en solutions aqueuses précipitent par la chaleur;
- 2° Ils précipitent par l'alcool;
- 3° Ils précipitent par l'éther;
- 4° Par le molybdate d'ammoniaque ils ne donnent pas de précipité immédiat;

5° Par la liqueur ammoniaco-magnésienne ils ne donnent pas de précipité ;

6° Par l'azotate d'argent ils donnent un précipité blanc soluble dans un excès d'eau ;

7° Ils ne donnent pas de précipité par l'acétate d'urane.

8° Par l'acétate de plomb liquide ils donnent un précipité blanc soluble dans l'acide acétique ;

9° Calcinés ils charbonnent et dégagent des vapeurs d'acroléine ;

10° Calcinés avec précaution avec du sel de nitre et du carbonate de potasse, ils donnent un résidu qui repris par l'eau acidulée par l'acide azotique donne le précipité jaune caractérisant les phosphates par l'ébullition avec le molybdate d'ammoniaque ;

11° Traités par l'alcool absolu, ils ne doivent pas laisser de résidu par évaporation de cet alcool, sinon ils contiendraient de la glycérine ;

12° On peut doser l'acide phosphorique en calcinant au rouge en présence d'azotate et de carbonate de potasse une quantité déterminée de phosphoglycérate. Après refroidissement, on dissout dans l'eau distillée et l'on dose l'acide phosphorique par l'acétate d'urane.

S'il s'agit de doser l'acide phosphorique dans un phosphoglycérate de chaux, de fer ou de strontiane, on transforme le phosphoglycérate à essayer en phosphoglycérate de potasse.



CONCLUSIONS

A. — *Au point de vue thérapeutique.*

Je me bornerai à rappeler les conclusions de la communication faite par M. Albert Robin à l'Académie de Médecine, dans sa séance du 24 avril 1894, sur les glycérophosphates et leur emploi en thérapeutique :

1° Les glycérophosphates sont des agents thérapeutiques puissants, qui accélèrent la nutrition générale par l'intermédiaire de leur action sur le système nerveux ;

2° Ils reconnaissent la dépression nerveuse comme indication essentielle ;

3° En injection sous-cutanée, ils produisent des effets au moins aussi énergiques que le liquide testiculaire, qui n'agit vraisemblablement qu'en vertu du phosphore organique qu'il contient. Il pourrait donc y avoir avantage à les employer à la place de ce liquide, puisque l'on substituerait ainsi un produit défini, dosable à une préparation incertaine, variable et éminemment altérable ;

4° Il y a lieu d'espérer que ces injections seront probablement utilisées dans le traitement des asthénies ner-

veuses de causes diverses, des albuminuries phosphaturiques, des phosphaturies, de la maladie d'Addison, de quelques sciaticques et du tic douloureux de la face. Dans l'ataxie locomotrice, les résultats sont plus incertains et tout paraît se borner à une diminution des douleurs fulgurantes.

B. — *Au point de vue chimique et pharmaceutique.*

1° La préparation de l'acide phosphoglycérique et de ses sels est facile et rapide ;

2° Les phosphoglycérates sont des corps bien définis ;

3° Ils doivent être manipulés avec le plus grand soin. Ils craignent l'action de la chaleur de l'humidité et de l'air ;

4° Les solutions, les injections hypodermiques doivent être préparées à froid et stérilisées (au moyen de la bougie Chamberland-Pasteur) ;

5° Il existe plusieurs variétés de phosphoglycérates ;

6° On peut obtenir les sels de l'acide phosphoglycérique avec les différentes bases.

7° Les sels de fer de proto ou de peroxyde sont faciles à obtenir.

8° Les phosphoglycérates sont dialysables ;

9° Les sels de l'acide phosphoglycérique, surtout ceux qui peuvent être obtenus secs se conservent bien et peu-

vent être conservés à l'abri de l'air et de l'humidité en cachets par exemple ;

10° Les solutions aqueuses sont à surveiller (phénomène analogue à la rétrogradation) ;

11° Les préparations liquides (solutions, sirops) sont instables et doivent être fraîchement préparées.

Vu : le Président de la thèse,

POUCHET

Vu : le Doyen,

BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. — ARMAND GAUTIER. — Cours de Chimie.
2. — MANQUAT. — Traité élémentaire de Thérapeutique.
3. — MAURICE ARTHUS. — Eléments de chimie physiologique.
4. — AD. WURTZ. — Dictionnaire de chimie pure et appliquée.
5. — MATHIAS-DUVAL — Cours de Physiologie.
6. — CHEYNET. — Bulletin. Revue du syndicat des pharmaciens de la Drôme.
7. TROOST. — Traité élémentaire de Chimie.
8. RICHE. — Leçons de Chimie.
9. BERTHELOT et YUNGFLEISCH. — Traité élémentaire de chimie organique.
10. — BOSREDON. — De la valeur thérapeutique des injections sous-cutanées de phosphate de soude. Thèse de Paris, 1895.
11. — G. PRUNIER. — Etude chimique et physiologique du phosphoglycérate de chaux pur.
12. — P. YVON. — Manuel clinique de l'analyse des urines.
13. — DUJARDIN-BEAUMETZ. — Dictionnaire de thérapeutique et des Eaux-minérales.
14. ALBERT ROBIN. — Bulletin général de thérapeutique, médicale, chirurgicale, obstétricale et pharmaceutique, 1895.
15. — L. PORTES et G. PRUNIER. — Du phosphoglycérate de chaux et d'un moyen pratique de le préparer. Journal de pharmacie et de chimie, 15 avril 1894.
16. — BUNGE. — Lehrbuch der physiologischen und pathologischen chemie.
17. — RICHARD-NEUMEISTER. — Lehrbuch der physiologischen Chemie mit Berücksichtigung der pathologischen Verhältnisse : Zweiter Teil (Die Thierischen Gewebe und Flüssigkeiten).
18. — ALBERT ROBIN. — Bulletin de l'Académie de Médecine n° 17. Séance du 24 avril 1894.
19. — LÉON PRUNIER. — Pharmacien des Hôpitaux de Paris. Professeur de pharmacie chimique à l'Ecole Supérieure de Pharmacie. Membre de l'Académie de médecine. Les Médicaments Chimiques (Masson 1896).

